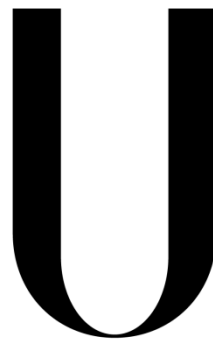


UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

**IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA ORAL E SISTÉMICA
DA SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA**

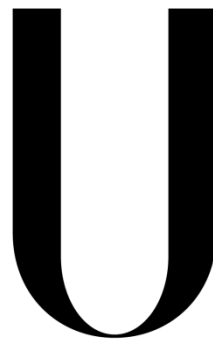
Ruben Miguel Nunes Pereira

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2014

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

**IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA ORAL E SISTÉMICA
DA SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA**

Ruben Miguel Nunes Pereira

**Dissertação orientada
Pelo Prof. Doutor Duarte Marques**

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2014

II

Impacto na qualidade de vida oral e sistémica da Síndrome de Sjögren Primária
Ruben Miguel Nunes Pereira

Agradecimentos

Ao Professor Doutor António Mata um profundo agradecimento pela oportunidade de integrar no Grupo de Investigação de Biologia e Bioquímica Oral (GIBBO). Com a sua grande liderança, constatei neste grupo um enorme rigor científico, constante capacidade de trabalho e motivação, bem como união e amizade entre todos os colaboradores, sendo uma referência, cada vez maior, no contexto científico e académico da Medicina Dentária.

Ao Professor Doutor Duarte Marques expresso a maior gratidão pela sua orientação para esta tese, bem como ao longo dos últimos 5 anos. O seu espírito crítico, capacidade didática e motivação fazem parte de um conjunto de factores que me fizeram evoluir ao longo do tempo. Sem dúvida alguém que vejo como um mentor e uma das mentes mais brilhantes da área.

Ao Dr. João Amaral por toda ajuda, conhecimento e conselhos que me deu ao longo dos últimos anos. Sempre uma pessoa de espírito aberto e grande personalidade, a quem agradeço a amizade e momentos de companheirismo.

Ao Dr. João Silveira e à Dra. Joana Marques com quem tive oportunidade de colaborar e aprender. Sempre com vontade de ensinar e fazer o melhor, muitos dos meus conhecimentos vieram das suas tutorias. Um grande obrigado.

Agradeço aos restantes docentes do GIBBO que tiveram influência no meu percurso académico: Dr. Nuno Guilherme, Dr. Rúben Trindade e Dra. Mariana Cruz. Em especial, agradeço à Dra. Marta Lopes, ao Dr. Miguel Oliveira e ao Dr. João Godinho que são pessoas com quem trabalhei desde dos meus primeiros anos no GIBBO e a quem devo grandes momentos.

A todos os membros do GIBBO com quem tive oportunidade de trabalhar: Catarina Cardoso, Ivo Cavalheiro, Sara Mendes, Andreia Vieira, Maria Esteves, Pedro Gomes e Pedro Padilha.

Ao Dr. José Vaz Patto e ao Dr. Filipe Barcelos do Instituto Português de Reumatologia de Lisboa pela indispensável colaboração no estudo.

A todos os meus colegas de curso que foram a base de toda esta aventura fantástica. Quero agradecer, em especial, a algumas pessoas. Ao David Braz que, além de meu colega de curso e colega no GIBBO, é um colega da vida, um verdadeiro amigo e irmão a quem agradeço todas as horas passadas, seja a trabalhar, a curtir ou a pensar e concretizar ideias completamente loucas. Ao meu outro irmão, Sérgio Lacerda, uma

III

pessoa de enorme alma e coração, agradeço todos os momentos fantásticos que passámos, conselhos e altruísmo. À Sara Palmares e à Joana Costa por quem tenho o maior carinho e que, na alegria e na tristeza, completam a minha vida. À Margarida Simões, à Inês Marcos e à Daniela Rocha agradeço a alegria do meu dia-a-dia com todas as horas que passámos juntos. Por fim, à Catarina Santos, minha dupla, com quem trabalhei e partilhei grandes momentos, agradeço teres-me aturado diariamente, bem sei que não é fácil.

A todos os meus amigos que marcaram a minha vida e a quem devo muito do que sou hoje. Em especial, ao Ricardo Araújo por todos os anos de companheirismo e convivência, responsável por ensinar-me que mesmo no meio da confusão e trabalho é sempre possível arranjar um pouco de tempo para estar com os amigos e curtir a vida.

Finalmente, o maior agradecimento é dirigido à minha família. Aos meus avós por todo o apoio, carinho e constante orgulho em mim. À minha irmã Sara por olhar por mim e estar sempre ao meu lado durante toda a vida. Em especial, aos meus pais, José António e Maria Manuela, por fazerem de mim quem sou hoje, pelo constante apoio, confiança e amor. Nenhuma palavra que poderei proferir será capaz de exprimir a minha eterna gratidão e afeto.

Um grande obrigado a todos.

IV

Índice Geral

Resumo	VII
Abstract	VIII
Introdução	9
Síndrome de Sjögren.....	10
Prevalência e Manifestações	10
Diagnóstico.....	12
Tratamento	13
Qualidade de Vida	17
<i>Short Form Health Survey</i>	18
<i>Oral Health Impact Profile</i>	19
Objetivos.....	21
Materiais e Métodos	21
Amostra.....	21
Métodos	21
Procedimentos Clínicos e Laboratoriais	22
Obtenção de Dados do Fluxo Salivar e Índice de CPO	23
Preenchimento de Questionários.....	23
Análise Estatística.....	23
Resultados	25
Caracterização da Amostra	25
Fiabilidade e Consistência Interna dos Questionários	27
Correlações	29
Discussão	32
Conclusão	37
Anexos.....	44
Anexo 1: <i>Oral Health Impact Profile</i> 14	44
Anexo 2: <i>Short Form Health Survey</i> 12	46

Índice de Figuras e Tabelas

Figura 1 – Desenho do estudo.....	26
Tabela 1 – Manifestações da Síndrome de Sjögren. Adaptado de Al-Hashimi 2007.....	14
Tabela 2 – Critérios de Classificação do <i>American-European Consensus Group</i> para Síndrome de Sjögren. Adaptado de Vitali <i>et al.</i> 2002.....	15
Tabela 3 – Regras de Classificação do <i>American-European Consensus Group</i> para Síndrome de Sjögren. Adaptado de Vitali <i>et al.</i> 2002.....	16
Tabela 4 – Caracterização da amostra da distribuição por idade, FSNE, FSME e valor do índice de CPO sob a forma de valor mínimo/máximo, média e $\pm 95\%$ IC.....	25
Tabela 5 – Médias e $\pm 95\%$ IC das pontuações individuais de cada pergunta do questionário OHIP-14.....	26
Tabela 6 – Médias e $\pm 95\%$ IC das pontuações individuais de cada pergunta do questionário SF-12.....	27
Tabela 7 – Valores de ICC para cada pergunta do OHIP-14 com respectivo $\pm 95\%$ IC, bem como os valores do <i>Cronbach's alpha</i> para teste e re-teste na remoção do respetivo item.....	28
Tabela 8 – Valores de ICC para cada pergunta do SF-12 com respectivo $\pm 95\%$ IC, bem como os valores do <i>Cronbach's alpha</i> para teste e re-teste na remoção do respetivo item.....	29
Tabela 9 – Valores de Correlação de Pearson e respetivos níveis de significância para as variáveis FSNE, FSEM, valor do índice de CPO e <i>scores</i> da primeira administração dos questionários.....	30
Tabela 10 – Valores de Correlação de Pearson e respetivos níveis de significância para as variáveis FSNE, FSEM, valor do índice de CPO e <i>scores</i> da segunda administração dos questionários.....	31

Resumo

Objetivo: Analisar a existência de correlação entre os *scores* de questionários de qualidade de vida oral e sistémica (OHIP-14 e SF-12, respectivamente), os fluxos salivares e o índice de CPO numa amostra da população portuguesa com Síndrome de Sjögren Primária.

Desenho do Estudo: Estudo transversal piloto.

Materiais e Métodos: Amostra constituída por 30 pacientes, do Instituto Português de Reumatologia de Lisboa, com Síndrome de Sjögren Primária. Para todos os pacientes foram obtidos, previamente, os valores de fluxos salivares e índice de CPO. Posteriormente, foram realizadas duas administrações dos questionários de qualidade de vida oral e sistémica (OHIP-14 e SF-12, respectivamente). Foram analisadas a fiabilidade do teste e re-teste com o coeficiente de correlação intraclassa (ICC), a consistência interna com o coeficiente *Cronbach's alpha* e eventuais correlações entre os *scores* totais dos questionários, fluxos salivares e índice de CPO através da correlação de Pearson. O nível de significância definido foi 0,05. Os resultados foram apresentados como média e \pm 95% intervalo de confiança.

Resultados: Foram obtidos bons resultados de consistência interna e de fiabilidade do teste e re-teste (OHIP-14 *Cronbach's alpha* = 0,882, SF-12 *Cronbach's alpha* = 0,854; OHIP-14 variação de ICC = 0,784-0,987, SF-12 variação de ICC = 0,603-0,956). A correlação de Pearson sugere a existência de uma correlação forte, negativa e significativa entre o *score* total do OHIP-14 e os *scores* total, do domínio físico e do domínio mental do SF-12 ($P < 0,05$). Não aparenta existir correlação entre os *scores* dos questionários e os fluxos salivares ou índice de CPO ($P > 0,05$).

Conclusão: Existe sugestão de uma correlação entre a qualidade de vida oral e a qualidade de vida sistémica em pacientes com Síndrome de Sjögren Primária. Como tal, a sintomatologia oral e sistémica produzem uma associação de efeitos que afeta a qualidade de vida.

Palavras-Chave: Síndrome de Sjögren Primária, saúde oral, qualidade de vida, fluxo salivar, índice de CPO

Abstract

Objective: To analyze the possible correlation between the scores of an oral and systemic quality of life questionnaires (OHIP-14 and SF-12, respectively), the salivary flow rates and the DMF index in a sample of portuguese population with Primary Sjögren's Syndrome

Study Design: Transversal pilot study

Materials and Methods: Sample of 30 patients of the Portuguese Rheumatology Institute of Lisbon with Primary Sjögren's Syndrome. All patients salivary flow rates and DMF index were obtain previously. Afterwards, the oral and systemic quality of life questionnaires (OHIP-14 and SF-12, respectively) were administered twice. Properties were examined including test-retest reliability using intra-class correlation coefficient (ICC), internal consistency using Cronbach's alpha and the possible correlations between the total scores of the questionnaires, the salivary flow rates and the DMF index by Pearson's correlation. The significance level was set at 0.05. Results were presented as mean and \pm 95% confidence interval.

Results: Good results were obtained for internal consistency and test-retest reliability (OHIP-14 Cronbach's alpha = 0.882, SF-12 Cronbach's alpha = 0.854; OHIP-14 ICC range = 0.784-0.987, SF-12 ICC range = 0.603-0.956). Pearson's correlation suggests the presence of a strong, negative and significant correlation between the OHIP-14's total score and the SF-12's total, physical and mental scores ($P < 0.05$). The presence of a correlation between the questionnaires scores and the salivary flow rates or DMF index isn't suggested ($P > 0.05$).

Conclusion: A correlation between oral and systemic quality of life is suggested in patients with Primary Sjögren's Syndrome. As such, the oral and systemic symptoms association affects the quality of life.

Keywords: Primary Sjögren's Syndrome, oral health, quality of life, salivary flow, DMF index

Introdução

A Síndrome de Sjögren (SS) foi inicialmente descrita pelo oftalmologista Henrik Sjögren em 1933 (Sjögren 1933). É uma doença inflamatória crónica caracterizada por infiltração linfocitária das glândulas exócrinas. Os sintomas mais comuns são a disfunção das glândulas salivares e das glândulas lacrimais, originando eventuais situações de xerostomia/hipossalialia e queratoconjuntivite seca. A fadiga, também é um dos principais sintomas na SS e os pacientes, geralmente, demonstram depressão e ansiedade moderadas. Embora a SS seja muito raramente uma doença fatal, é certamente uma ameaça para a qualidade de vida dos doentes (Al-Hashimi 2001, Al-Hashimi 2005, Al-Hashimi 2007).

Ao longo dos últimos anos, vários estudos têm sido realizados de modo a aferir o real impacto que uma patologia sistémica, como a SS, possui na qualidade de vida sistémica (QVS) e oral (QVO) (Lopez-Jornet and Camacho-Alonso 2008, Stewart *et al.* 2008, Enger *et al.* 2011). A QVS e a QVO são parâmetros multidimensionais que fornecem informações do bem-estar dos pacientes (Zimmer *et al.* 2010). Tal conceito revela-se pertinente em pacientes com SS, pois a sintomatologia oral aparenta ser relevante na perceção de qualidade de vida do paciente (Stewart *et al.* 2008, Enger *et al.* 2011).

A avaliação de qualidade de vida passa pela utilização de instrumentos construídos de forma avaliar a perspetiva do doente que são traduzidos, validados e testados psicometricamente para uma específica cultura social. Estes poderão estar relacionados com um conceito geral ou serem questionários específicos para determinada doença/sintomatologia (Bullinger 2002). Nos estudos realizados, que analisam a QVO e QVS em pacientes com SS, destacam-se os questionários *Short Form Health Survey* (SF) e *Oral Health Impact Profile* (OHIP), que avaliam a QVS e QVO respetivamente (Lopez-Jornet and Camacho-Alonso 2008, Stewart *et al.* 2008, Enger *et al.* 2011).

A avaliação da qualidade de vida em pacientes com SS nunca foi estudada em Portugal. Como tal, esta dissertação surge do interesse e objetivo de avaliar o impacto na QVO e QVS numa população com Síndrome de Sjögren Primária (SSP) portuguesa. Pretende-se como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o tema, seguida da descrição e discussão de um estudo transversal piloto para analisar a possível correlação

entre um questionário de QVO (OHIP-14), um questionário de QVS (SF-12), fluxos salivares e índice de CPO em pacientes com SSP.

Síndrome de Sjögren

Prevalência e Manifestações

A SS é considerada a segunda doença auto-imune mais prevalente mundialmente, a seguir à artrite reumatóide. Afeta, predominantemente, mulheres na quarta e quinta década de vida, com um rácio de mulher para homem atingindo a proporção de 9:1 (Al-Hashimi 2001, Al-Hashimi 2005, Al-Hashimi 2007, Margaix-Munoz *et al.* 2009). Casos em crianças ou adolescentes estão normalmente associados a uma maior severidade da doença (Mehta *et al.* 2014).

Existe duas formas de SS, primária e secundária (SSS). Quando existe apenas envolvimento exócrino estamos perante uma situação de SSP. Por outro lado, uma situação de SSS ocorre quando o envolvimento exócrino está associado com outra doença auto-imune ou do tecido conjuntivo, tais como artrite reumatóide, lúpus eritematoso ou esclerodermia. A semiologia da doença é bastante diversificada, desde condições com impacto ligeiro a mais graves como o linfoma maligno (Al-Hashimi 2001, Al-Hashimi 2005, Al-Hashimi 2007).

Embora a xerostomia/hipossialia e a queratoconjuntivite seca sejam os sinais/sintomas mais comuns, o envolvimento exócrino não é limitado às glândulas salivares e lacrimais, podendo existir envolvimento de vários sistemas de órgãos. São afetadas as glândulas exócrinas do sistema gastrointestinal, do sistema respiratório, do nariz, dos seios da cabeça, da garganta, dos ouvidos, da pele e da vagina, bem como a vesícula biliar e pâncreas (Al-Hashimi 2001, Al-Hashimi 2005, Al-Hashimi 2007, Gomes *et al.* 2012).

A hipossialia é definida como o decréscimo do fluxo salivar para valores de FSNE<0,1ml/min, segundo Navazesh e colaboradores (Navazesh *et al.* 2008). É um sinal cuja principal causa consiste na hipofunção das glândulas salivares e está associada a manifestações orais como a cárie dentária, candidíase oral ou erosão dentária. (Jorkjend *et al.* 2004, Navazesh *et al.* 2008).

A xerostomia ou sensação de boca seca é, em grande parte, dependente da perceção do paciente. Pode estar associada com situações de hipossialia ou outras patologias orais, bem como pode ser uma condição isolada. Alguns pacientes com

xerostomia podem possuir queixas associadas de mau hálito, ardor bucal ou alterações no paladar (Cho *et al.* 2010).

De modo a caracterizar os eventuais efeitos da SS na dentição poderão ser utilizados índices que permitam a comparação entre diferentes amostras e estudos. O índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO), originalmente desenvolvido por Klein e Palmer (Pigozzo 2008), é considerado pela Organização Mundial de Saúde como o *gold standard* para avaliação da doença cárie dentária (WHO 2013). Neste índice contamos o número de peças dentárias que apresentem lesões de cárie, restaurações definitivas ou provisórias, bem como o número de dentes que tenham sido perdidos devido a cárie. Para além do índice de CPO, existe o índice CPOS (avalia as superfícies dentárias de cada dente), o índice cpo e o índice cpos (utilizados em dentição decídua) (WHO 2013). O índice de CPO já foi utilizado em estudos anteriores relacionados com SS, portanto consiste num dado de possível comparação. Os estudos indicam que, numa população com SS, o índice de CPO estará aumentado comparativamente com uma população saudável (Bookman *et al.* 2011).

As diferentes manifestações da SS estão apresentadas na tabela 1.

Patogénese

Histologicamente, a SS é caracterizada por focos de infiltração linfocitária nas glândulas exócrinas. Estes focos são constituídos predominantemente por células T, um menor número de células B e poucas células *natural killer* e dendríticas. Associado a esta inflamação normalmente ocorre atrofia das células epiteliais acinares e produção de tecido fibroso e de tecido adiposo. Com a progressão da doença e produção de tecido fibroso, este irá substituir as células acinares tornando o tecido glandular em não funcional e sem capacidade para realizar secreção (Al-Hashimi 2001, Al-Hashimi 2005, Delaleu *et al.* 2011).

A maioria dos linfócitos T (70%-80%) são CD4+ e expressam citocinas, como interferão gama (IFN γ) e factor de necrose tumoral alfa (TNF α). Os restantes são CD8+ com atividade citotóxica, manifestada pela produção de granzimas. A relação que as células T possuem com as células do tecido epitelial glandular revela o envolvimento das mesmas no processo de desenvolvimento da doença. Por outro lado, a hiperatividade das células B resulta num aumento do anticorpo anti-SS-A (anti-Ro), do anticorpo anti-SS-B (anti-La), factor reumatóide e anticorpo antinuclear (ANA), sendo um factor dominante na SS (Kallenberg *et al.* 2011).

O mecanismo de patogénese da doença não está esclarecido. Em geral é definido como uma desregulação auto-imune, contudo a evidência sugere uma origem multifactorial incluindo componentes imunológicas, genéticas, ambientais, infecciosas, neurológicas e hormonais. Um dos modelos de patogénese de SS propostos sugere um processo de duas fases: uma fase não auto-imune e outra fase imune. Na fase não auto-imune um agente exógeno danifica as células epiteliais glandulares, levando à formação de subprodutos celulares. Estes agiriam, posteriormente, como antigénios na fase imune, provocando uma resposta auto-imune nas glândulas exócrinas. Outro mecanismo envolve a componente neural, fundamentado pelo facto que a secreção salivar e lacrimal está dependente de sinais neurológicos através da estimulação dos recetores M3 pela acetilcolina. Foi demonstrado *in vitro* a possível ligação dos anticorpos associados à SS a esses recetores (Al-Hashimi 2001, Al-Hashimi 2005, Al-Hashimi 2007).

A disposição genética da SS tem sido sugerida e referenciada em vários artigos (Al-Hashimi 2001, Al-Hashimi 2005, Al-Hashimi 2007, Ice *et al.* 2012, Qin *et al.* 2013, Tincani *et al.* 2013). É comum para um paciente com SS possuir familiares com doenças auto-imunes (30% a 35%), tais como SS, artrite reumatóide ou lúpus eritematoso (Ice *et al.* 2012, Qin *et al.* 2013, Tincani *et al.* 2013). Também é sugerido que a suscetibilidade genética seja importante na resposta auto-imune dos anticorpos na SS (Al-Hashimi 2001, Al-Hashimi 2005, Al-Hashimi 2007).

A componente viral tem sido assumida como uma potencial causadora da fase não auto-imune da doença. Dos eventuais vírus associados são referidos o citomegalovírus, o vírus Epstein-Barr, o vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1e o vírus da imunodeficiência humana. Por outro lado, a componente hormonal também foi sugerida como factor etiológico devido ao elevado ratio mulher:homem associado à SS. Contudo, ambas as componentes carece de mais investigação e mantêm a sua controvérsia (Al-Hashimi 2001, Al-Hashimi 2005, Al-Hashimi 2007).

Diagnóstico

Estabelecer um diagnóstico é muitas vezes difícil. A sintomatologia não é específica e embora existam, na maioria dos casos, a presença de anticorpos específicos como anti-Ro, anti-La, factor reumatóide e ANA, estes podem estar presentes em outras patologias (Tincani *et al.* 2013, Yoshimi *et al.* 2012).

Os critérios de classificação mais usados são os do *American-European Consensus Group*, criados em 1993 e revistos em 2002 (Vitali *et al.* 1993, Vitali *et al.*

2002). Os seus parâmetros e regras de classificação encontram-se especificados nas tabelas 2 e 3. Estes critérios são baseados em seis domínios: sintomas oculares, sintomas orais, sinais orais, testes histológicos, envolvimento das glândulas salivares e testes imunológicos. É recomendado que o teste histológico por biópsia das glândulas salivares *minor* seja sempre o último a ser realizado, quando não é possível obter informação suficiente para um diagnóstico definitivo (Colella *et al.* 2010).

Em 2012 foram criados novos critérios de classificação pelo *American College of Reumatology*, com base em parâmetros somente objetivos (Shiboski *et al.* 2012). Como tal, foram excluídos os sintomas oculares e orais, bem como a análise do envolvimento das glândulas salivares. Tal classificação surgiu da crítica à classificação em vigor de integrar parâmetros subjetivos, sendo que estas medidas fisiológicas carecem de especificidade (Shiboski *et al.* 2012).

A existência de diferentes classificações levanta problemas de normalização internacional, podendo originar discrepâncias epidemiológicas em vários estudos. Como tal, a procura de uma classificação única é desejável (Vitali *et al.* 2013). No entanto, ainda não é possível concluir que uma das classificações seja superior a nível clínico ou biológico. Um estudo realizado procurou determinar diferenças entre a classificação do *American-European Consensus Group* e a classificação do *American College of Reumatology*, mas obteve valores semelhantes de diagnóstico (Rasmussen *et al.* 2013).

Em algumas situações os pacientes apresentam sinais, sintomas ou alterações imunológicas sugestivas de uma doença do tecido conjuntivo, porém não cumprem os critérios de classificação para uma patologia específica (Vaz *et al.* 2009). Estas situações são designadas como Doença do Tecido Conjuntivo Indiferenciada e não possuem uma classificação estabelecida. No entanto, foi criada uma classificação preliminar com base nos sinais e sintomas para determinada patologia ou na presença de ANA (Mosca *et al.* 1999). No caso da SS, é estabelecido o termo de Síndrome Seco, que consiste na presença de sintomas ou sinais oculares ou orais, bem como a presença de ANA, porém não completam os critérios de classificação para SS (Rostron *et al.* 2002, Lopez-Jornet and Camacho-Alonso 2008).

Tratamento

O tratamento da SS envolve, muitas vezes, um acompanhamento multidisciplinar com abordagem reumatológica, oftalmológica e dentária. Em alguns casos é necessário acompanhamento a nível gastroenterológico, pneumológico,

ginecológico e dermatológico. O tratamento é direcionado ao alívio da sintomatologia e prevenção das complicações inerentes à doença (Al-Hashimi 2001, Al-Hashimi 2005, Al-Hashimi 2007).

A sintomatologia mais comum é tratada com recurso a estimulantes salivares e lágrimas artificiais baseados em fármacos parassimpaticomiméticos. O fármaco mais conhecido e utilizado para tratamento é a pilocarpina (Salagen[®], MGI Pharma, EUA), um agente colinérgico que atua em todos os recetores muscarínicos. A posologia é de 5 miligramas (mg) duas a seis vezes por dia, dependendo da situação clínica. Embora a toxicidade seja baixa, os pacientes podem sentir rubor, transpiração, diarreia, aumento da frequência da micção e agitação ou confusão. Em formato de lágrimas artificiais é associada com a ciclosporina numa concentração de 0,05% (Margaix-Munoz *et al.* 2009, Akpek *et al.* 2011), embora esta formulação seja dispendiosa e de difícil obtenção em Portugal.

Devido aos efeitos secundários da medicação sistémica, foram introduzidos no mercado estimulantes gustativos salivares com base em ácido cítrico e/ou ácido málico. Estes produtos possuem ação local, evitando assim os efeitos laterais inerentes à utilização da pilocarpina. O problema da estimulação salivar local é o potencial erosivo para os tecidos dentários dos agentes utilizados. Contudo, este aparenta ser reduzido com a utilização de estimulantes gustativos salivares à base de ácido málico (da Mata *et al.* 2009, da Silva Marques *et al.* 2011).

Manifestações exócrinas	Manifestações não exócrinas
Orais	Musculosqueléticas
Xerostomia/hipossalialia e ardor bucal	Artrite e artralgia
Candidíase e queilite angular	Miosite e fibromialgia
Disgeusia e disfagia	Artropatia poliarticular
Cárie Dentária	Desordens Tiroideias
Oculares	Tiroidite
Xeroftalmia e queratoconjuntivite seca	Hipotiroidismo
Sensação de areia ou corpo estranho	Neurológicas e Fisiológicas
Intolerância à luz e prurido	Neuropatia periférica
Auditivas	Depressão
Diminuição da audição	Hematológicas
Otite externa seca	Anemia
Respiratórias	Neutropenia
Nariz seco ou com hemorragia	Trombocitopenia
Sinusite recorrente	Hipergamaglobulinemia
Laringite	Pseudolinfoma
Tosse crónica e bronquite recorrente	Mieloma
Pneumonite intersticial	Renal
Gástricas	Nefrite tubulointersticial
Gastrite atrófica	Glomeronefrite
Diarreia ou obstipação	Malignas
Colangite e pancreatite	Linfoma
Vaginais	
Vagina seca e ardor vaginal	
Candidíase recorrente	
Dispareunia	
Pele e vasculares	
Pele seca e dermatite	
Síndrome de Raynaud	
Vasculite	

Tabela 1 – Manifestações da Síndrome de Sjögren. Adaptado de Al-Hashimi 2007

Critérios de Classificação para Síndrome de Sjögren	
I – Sintomas Oculares: resposta positiva a, no mínimo, uma das seguintes questões:	
- Tem possuído os olhos secos numa forma persistente, perturbadora e diária por mais de 3 meses?	
- Tem uma sensação recorrente de areia nos olhos?	
- Usa substitutos lacrimais mais de 3 vezes por dia?	
II – Sintomas Oraais: resposta positiva a, no mínimo, uma das seguintes questões:	
- Tem possuído a sensação de boca seca, diariamente, por mais de 3 meses?	
- Teve as glândulas salivares inchadas de forma persistente ou recorrente enquanto adulto?	
- Frequentemente bebe líquidos para ajudar na deglutição de alimentos secos?	
III – Sinais Oculares: evidência objetiva de envolvimento ocular como resultado positivo a um dos seguintes testes:	
- Teste I de Schirmer, realizado sem anestesia (≤ 5 milímetros (mm) em 5 minutos)	
- Pontuação de Rosa Bengala ou outra pontuação para olhos secos (≥ 4 de acordo com o sistema de pontuação van Bijsterveld)	
IV – Histopatologia: Glândulas salivares menores (obtidas através de mucosa aparentemente normal) com sialoadenite linfocitária focal, avaliada por um histopatologista. <i>Focus Score</i> ≥ 1 , definido como número de linfócitos focais (que são adjacentes a ácinos de mucosa, aparentemente, normal com mais de 50 linfócitos) por 4 mm ² de tecido glandular.	
V – Envolvimento das Glândulas Salivares: evidência objetiva de envolvimento ocular como resultado positivo a um dos seguintes testes:	
- Fluxo salivar não estimulado (≤ 15 mililitros (ml) em 15 minutos)	
- Sialografia à glândula parótida revelando a presença de sialoectasias difusas (punctata, cavitária ou padrão destrutivo), sem evidência de obstrução dos dutos <i>major</i> .	
- Cintigrafia salivar revelando absorção ou excreção retardada ou concentração reduzida do marcador	
VI – Anticorpos: presença no soro dos seguintes anticorpos:	
- Anticorpos anti-SS-A ou anti-SS-B ou ambos	

Tabela 2 – Critérios de Classificação do *American-European Consensus Group* para Síndrome de Sjögren. Adaptado de Vitali *et al.* 2002

Regras de Classificação para Síndrome de Sjögren
<p>Para Síndrome de Sjögren Primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A presença de 4 de 6 parâmetros é indicativa de SSP, desde que os parâmetros IV ou VI estejam presentes - A presença de 3 de 4 parâmetros objetivos (III, IV, V e VI) - O procedimento através da árvore de classificação representa um método alternativo de classificação, contudo deverá ser utilizado em estudos clínicos/epidemiológicos
<p>Para Síndrome de Sjögren Secundário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para pacientes com uma potencial doença associada (outra doença do tecido conjuntivo), a presença dos parâmetros I e II, mais 2 parâmetros entre o III, IV e V.
<p>Critérios de Exclusão de Síndrome de Sjögren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Radioterapia de cabeça e pescoço, Hepatite C, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Linfoma pré-existente, Sarcoidose, Doença do enxerto contra hospedeiro, Uso de drogas anticolinérgicas (varia consoante o tempo de semi-vida)

Tabela 3 – Regras de Classificação do *American-European Consensus Group* para Síndrome de Sjögren. Adaptado de Vitali *et al.* 2002

Qualidade de Vida

Na década de 90 foi estabelecido um projeto, por parte da Organização Mundial de Saúde, que tinha como objetivo criar um programa de avaliação da qualidade de vida. Foi então criada a entidade *World Health Organization Quality Of Life Group* (WHOQOL). Em virtude de não existir uma definição amplamente aceite de qualidade de vida, o WHOQOL começou por definir e clarificar este conceito. Foi definido como a perceção do indivíduo da sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. É um conceito amplo que é afetado de forma complexa pela saúde física, estado psicológico, nível de independência, relações sociais e sua relação para características marcantes do seu ambiente (Saxena *et al.* 1997). A definição permanece sem alterações com exceção do acréscimo de domínios como espiritualidade, crenças pessoais e religião (Skevington *et al.* 2004).

Nos últimos anos ocorreu uma mudança no paradigma de avaliação dos tratamentos médicos. Além da diminuição da sintomatologia ou do aumento da extensão do tempo de vida do paciente, é também importante a melhoria na qualidade de vida

(Bullinger 2002). Ao nível da medicina dentária tem sido dada importância à qualidade de vida oral e sua relação com o bem-estar geral do indivíduo, sendo que a evidência científica revela uma associação entre QVO e QVS (Zimmer *et al.* 2010).

A saliva é essencial para a manutenção da saúde e função oral. A secura oral associada à SS poderá alterar as funções como mastigar, falar ou engolir e originar um desconforto constante. Esta situação não é apenas um problema dentário, mas também um problema médico e social (Young *et al.* 2001, Jorkjend *et al.* 2004).

No entanto, a avaliação do impacto na qualidade de vida da xerostomia/hipossalialia só pode ser realizada por meio de questionários, usando questões discriminativas. Isto ocorre devido ao carácter subjetivo e à sintomatologia múltipla conferidos à xerostomia/hipossalialia (van der Putten *et al.* 2011, da Mata *et al.* 2012).

Short Form Health Survey

O questionário SF foi desenvolvido por John Ware e sua equipa, resultado de um estudo (*Medical Outcome Study*) que tinha como objetivo averiguar se variações nos resultados de tratamentos médicos eram explicadas pelas diferenças nos sistemas de cuidados de saúde, formação e prática clínica. O questionário era composto por 36 questões (SF-36) e foi criado a partir de quarenta conceitos relacionados com a saúde. Para obtenção de um questionário padrão e eficiente foram selecionados um número mínimo de conceitos. É considerado uma medida genérica de saúde, visto que mede conceitos de saúde que representam valores humanos básicos relevantes à funcionalidade e ao bem-estar de cada um (Ware and Sherbourne 1992, McHorney *et al.* 1993, McHorney *et al.* 1994, Ferreira 2000^a).

O SF-36 é um questionário constituído por oito subescalas que compõe a componente física e a componente mental: saúde geral, função física, desempenho físico, dor corporal (as quatro subescalas da componente física), desempenho emocional, saúde mental, vitalidade e função social (as quatro subescalas da componente mental). A pontuação deste questionário implica que resultados mais elevados reflitam um melhor estado de saúde (Enger *et al.* 2011). A fiabilidade e validade deste questionário já foram estabelecidas e este tem sido empregue em vários estudos relacionados com SS (Thomas *et al.* 1998, Strombeck *et al.* 2000, Rostron *et al.* 2002, Belenguer *et al.* 2005, Fox *et al.* 2008, Lopez-Jornet and Camacho-Alonso 2008, Stewart *et al.* 2008, Enger *et al.* 2011). Contudo, a aplicabilidade do SF-36 é reduzida devido à sua extensão. Um questionário com trinta e seis questões pode revelar-se uma

elevada carga para determinados indivíduos. Como tal, originou-se a necessidade de criar uma versão reduzida que mantivesse toda a funcionalidade da versão original. Como tal, o SF-12 surgiu como uma alternativa ao SF-36 (Ware *et al.* 1996). Após validação, foi concluído que esta versão reduzida poderia assemelhar-se à original, mantendo a sua funcionalidade e resultados (Gandek *et al.* 1998).

Em 2000 foi criada a versão portuguesa do SF-36, com a devida adaptação cultural e linguística e testes de validação (Ferreira 2000^a, Ferreira 2000^b). Como as doze questões do SF-12 correspondem, integralmente, a perguntas do SF-36, para o qual já foi realizado e, devidamente, publicado todo o processo de tradução e validação por Ferreira, é permitido a dispensa deste processo para o SF-12. O questionário SF-12 é um instrumento de medição da QVS que já foi empregue em estudos transversais (Marino *et al.* 2008, Zimmer *et al.* 2010, Shet *et al.* 2013), inclusive relacionados com SS (Kamel *et al.* 2009).

Oral Health Impact Profile

O questionário OHIP foi desenvolvido por Slade e Spencer com o objetivo de fornecer uma medida abrangente da auto-avaliação da disfunção, do desconforto e da incapacidade atribuídas a condições orais (Slade and Spencer 1994). Além disso, o OHIP visa captar impactos que estão relacionados com condições orais em geral ao invés de impactos que podem ser associados a doenças orais específicas ou síndromes. É constituído por sete subescalas que visam completar o domínio físico, o domínio social e o domínio psicológico: limitação física, dor corporal, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e *handicap*. Uma maior pontuação do questionário é indicativa de uma pior qualidade de vida oral (Locker and Slade 1993, Slade and Spencer 1994, Slade 1997^b, Enger *et al.* 2011).

A versão original do OHIP é constituída por 49 questões. Por motivos relacionados com a extensão do questionário, em 1997 foi validada uma versão de 14 questões. Este estudo obteve uma boa fiabilidade, validade e precisão entre OHIP-49 e OHIP-14 (Slade 1997^a). Foi também comprovado que o OHIP-14 não possui diferenças significativas entre períodos de referência de um mês a um ano. Por conseguinte, é possível utilizar este questionário com a flexibilidade temporal desejada e adequada a cada situação (Sutinen *et al.* 2007). Devido à sua orientação face à cavidade oral, o OHIP-49 e o OHIP-14 têm sido aplicados em estudos relacionados com SS (Lopez-Jornet and Camacho-Alonso 2008, Stewart *et al.* 2008, Enger *et al.* 2011).

A única versão portuguesa existente consiste numa adaptação para a cultura brasileira do OHIP-49 (Pires *et al.* 2006). Contudo, estudos realizados no mesmo país revelam boas propriedades psicométricas do OHIP-14 (Oliveira and Nadanovsky 2005, Cohen-Carneiro *et al.* 2010). Atualmente, o OHIP-14 encontra-se em fase de pré-validação em Portugal.

Objetivos

Este estudo foi realizado com objetivo de analisar o impacto na qualidade de vida oral e sistémica em pacientes com SSP.

As hipóteses estudadas são:

- Existe uma correlação entre o *score* total de um questionário de qualidade de vida oral (OHIP-14) e um de qualidade de vida sistémica (SF-12) em pacientes com SSP.
- Existe uma correlação entre os *scores* totais de questionários de qualidade de vida (OHIP-14 e SF-12) e o fluxo salivar em pacientes com SSP.
- Existe uma correlação entre os *scores* totais de questionários de qualidade de vida (OHIP-14 e SF-12) e o índice de CPO em pacientes com SSP.

Materiais e Métodos

Amostra

A amostra foi constituída por pacientes recrutados, consecutivamente, por dois médicos especialistas do Instituto Português de Reumatologia de Lisboa (IPR), os quais tinham de corresponder aos seguintes critérios de inclusão: idade superior a 18 anos, diagnóstico de SSP de acordo com os critérios do *American-European Consensus Group* (Vitali *et al.* 2002), FSNE<0,1ml/min. e não serem portadores de prótese total removível bimaxilar, diabéticos, lactantes ou grávidas. Deveriam possuir nacionalidade portuguesa ou de um país africano de língua oficial portuguesa (PALOP). Deveriam ter participado em pelo menos um ensaio clínico aleatorizado autocontrolado realizado pelo nosso grupo no IPR.

Métodos

Foi realizado um estudo transversal piloto para avaliar o impacto na QVO e QVS em pacientes com SSP. Esta avaliação foi realizada, através de questionários de pergunta-resposta (OHIP-14 e SF-12), medição do fluxo salivar e registo do índice CPO de cada um dos participantes. Os dados do fluxo salivar e índice de CPO de cada participante já tinham sido recolhidos no ensaio clínico prévio que fazia parte dos critérios de inclusão. Na figura 1 é possível visualizar o desenho do estudo. Todos os

dados obtidos foram analisados estatisticamente no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS V. 21, Inc, Chicago, IL, EUA).

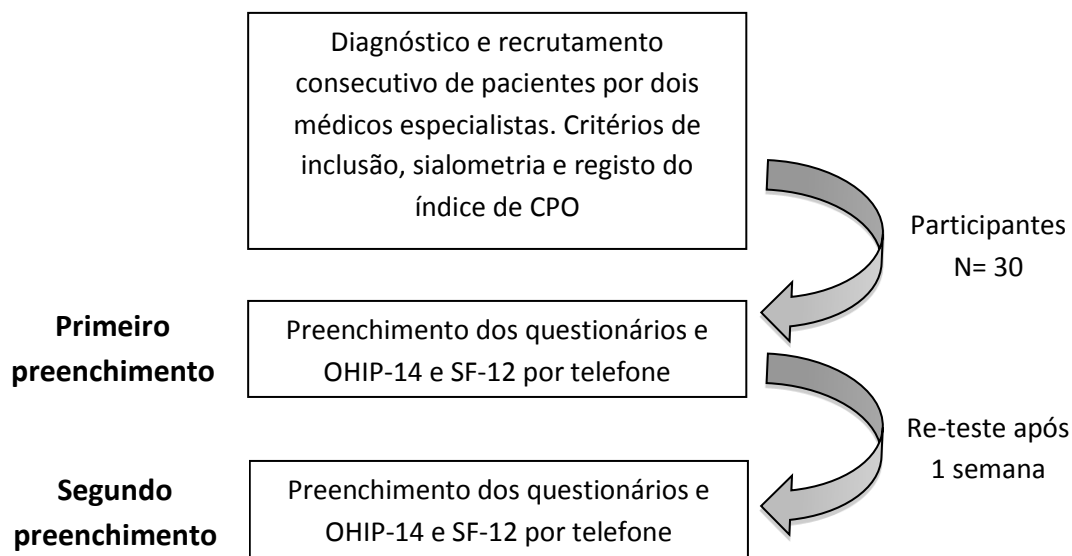


Figura 1 – Desenho do estudo

Procedimentos Clínicos e Laboratoriais

Os pacientes incluídos neste estudo participaram num ensaio clínico aleatorizado autocontrolado prévio realizado pelo nosso grupo o qual nos permitiu obter os dados do fluxo salivar e índice de CPO. Foi considerado o recrutamento destes pacientes em virtude de terem experienciado a dinâmica da realização dos inquéritos de qualidade de vida. De modo a garantir que os produtos utilizados no ensaio clínico não influenciavam os resultados destes inquéritos, foi estabelecido um período mínimo de *wash-out* de, pelo menos, 15 dias.

O preenchimento dos questionários de qualidade de vida foi realizado, por via telefónica, com uma semana de intervalo entre teste e re-teste. A opção de realização dos questionários por via telefónica deveu-se ao facto dos participantes serem todos pacientes de uma instituição de saúde comum a uma vasta área do país (IPR). Como tal, não possuem uma localização geográfica ideal para comparecerem presencialmente a várias consultas. No entanto, foram realizados alguns questionários presencialmente quando ao participante era possível a sua deslocação ao IPR.

Obtenção de Dados do Fluxo Salivar e Índice de CPO

Os dados de FSNE e FSEM foram obtidos através de métodos pré-estabelecidos (Navazesh 1993). Caso os pacientes realizassem medicação com pilocarpina (Salagen[®], MGI Pharma, EUA), foi confirmado que esta era interrompida quarenta e oito horas antes da colheita salivar para evitar alterações no seu fluxo. O índice de CPO também foi previamente registado no mesmo ensaio clínico, por um operador calibrado, com recurso a espelho intraoral, sonda exploratória reta e iluminação artificial.

Preenchimento de Questionários

Os questionários de qualidade de vida, OHIP-14 e SF-12, foram preenchidos por via telefónica, através do contacto telefónico pessoal fornecido pelo participante. As instruções de cada questionário, suas perguntas e respectiva escala de resposta foram ditadas por um operador. O participante foi instruído para seleccionar apenas uma opção de resposta, sendo que esta deveria descrever com maior precisão a sua situação, em função da pergunta. Foi também perguntado ao participante se encontrava a realizar algum tipo de medicação com pilocarpina ou estimulantes gustativos da secreção salivar (EGSS). Passado uma semana, foi realizado o re-teste através da mesma metodologia. Com os dados obtidos foram calculados, por um operador não envolvido diretamente no estudo, os *scores* totais de cada questionário, conforme instruções previamente estabelecidas (Slade 1997, Ferreira 2000^a). Posteriormente, foi realizada uma análise estatística com os resultados obtidos. As versões integrais dos questionários podem ser consultadas nos Anexos I e II.

Análise Estatística

Os resultados e análises estatísticas foram realizados através de um *software* de análise estatística apropriado (SPSS v.21 SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os resultados foram indicados como média, com um intervalo de confiança (IC) estabelecido de $\pm 95\%$ e apenas foram considerados significativos valores para nível de significância (*P*) inferior a 0,05.

A fiabilidade do teste e re-teste foram avaliadas, em cada questão, através do coeficiente de correlação intraclasse (ICC) – modelo: bidirecional aleatório; tipo: concordância absoluta. Foi interpretado consoante a classificação de Fleiss (Fleiss 1986): $ICC < 0,40$ – fiabilidade baixa; $ICC \geq 0,40$ e $0,75 \leq$ – fiabilidade razoável a boa; $ICC > 0,75$ – fiabilidade excelente. A consistência interna dos questionários foi avaliada através do coeficiente *Cronbach's alpha*, sendo que, como definido em estudos

anteriores (Bland and Altman 1997), valores de, pelo menos, 0,80 são considerados desejados e classificados como bons. Também foram verificadas eventuais alterações no *Cronbach's alpha* com remoção de algum item. Para determinação da existência de correlações, de acordo com as hipóteses deste estudo, foi realizado uma correlação de Pearson com a seguinte interpretação: correlação forte para valores $> 0,50$; correlação moderada para valores entre 0,35 e 0,50; fraca correlação para valores $< 0,35$ (Juniper 1996).

O *score* total do OHIP-14 foi obtido através da soma das pontuações atribuídas a cada opção de resposta (“Nunca” – 0; “Raramente” – 1; “Às vezes” – 2; “Repetidamente” – 3, “Sempre” – 4), sendo que podia variar entre 0 e 56. O *score* total do SF-12 foi calculado conforme instruções e fórmulas apresentadas por Ferreira (Ferreira 2000^a), sendo que foram calculados os *scores* do domínio físico, do domínio mental e o *score* total (soma de ambos os domínios). O *score* total podia variar entre 0 e 775, sendo as pontuações de cada questão as seguintes:

- Questão 1: “Ótima” – 5; “Muito boa” – 4,4; “Boa” – 3,4; “Razoável” – 2; “Fracamente” – 1
- Questão 2a e 2b: “Sim, muito limitado/a” – 1; “Sim, um pouco limitado/a” – 2; “Não, nada limitado/a” – 3
- Questão 3a, 3b, 4a e 4b: “Sim” – 1; “Não” – 2
- Questão 5: “Absolutamente nada” – 6; “Pouco” – 4,75; “Moderadamente” – 3,5; “Bastante” – 2,25; “Imenso” – 1
- Questão 6a e 6b: “Sempre” – 6; “A maior parte do tempo” – 5; “Bastante tempo” – 4; “Algum tempo” – 3; “Pouco tempo” – 2; “Nunca” – 1
- Questão 6c: “Sempre” – 1; “A maior parte do tempo” – 2; “Bastante tempo” – 3; “Algum tempo” – 4; “Pouco tempo” – 5; “Nunca” – 6
- Questão 7: “Sempre” – 1; “A maior parte do tempo” – 2; “Algum tempo” – 3; “Pouco tempo” – 4; “Nunca” – 5

Os fluxos salivares foram expressos em ml/min. e os valores de índice de CPO obtidos através da soma de dentes cariados, perdidos ou obturados (os terceiros molares foram excluídos, por opção, conforme definido em Cappelli and Mobley 2007).

Resultados

Caracterização da Amostra

Este estudo piloto transversal contou com a participação de um total de 30 voluntários, todos do género feminino. A média de idades foi de 60,500 anos 95% IC [56,389:64,611], do FSNE de 0,036 ml/min. 95% IC [0,234:0,049], do FSME de 0,486 ml/min. 95% IC [0,329:0,642] e do valor do índice de CPO de 13,100 95% IC [10,823:15,378]. O valor do índice de CPO obteve uma média de dentes cariados de 2,733 95% [1,814:3,653], de dentes perdidos de 5,467 95% IC [3,288:7,646] e de dentes obturados de 4,900 95% [2,344:7,456]. Estes dados podem ser consultados na tabela 4, bem como os valores mínimos e máximos de cada variável. Todos os participantes concluíram o estudo, respondendo a todas as respostas de ambos questionários, nas duas administrações dos mesmos. A determinação do fluxo salivar permitiu verificar que todos os participantes eram hipossialícos de acordo com os requisitos necessários definidos nos critérios de inclusão. Seguindo a metodologia anteriormente descrita neste estudo, para todos os pacientes foram recolhidos dados do fluxo salivar e do índice de CPO e, posteriormente, realizado o preenchimento dos questionários OHIP-14 e SF-12 por via telefónica. Em três participantes foi realizado o preenchimento dos questionários presencialmente, visto a sua disponibilidade de deslocação à instituição de saúde (IPR). Considerando ambas as administrações dos questionários, o *score* total máximo do OHIP-14 foi de 37 e o mínimo de 0, com média de 14,283 95% IC [10,769:17,798]. No caso do SF-12, existiram resultados de *score* total entre 65 e 675 com média de 369,667 95% IC [297,911:440,423]. As tabelas 5 e 6 apresentam as médias e \pm 95% IC para cada pergunta do OHIP-14 e SF-12, respetivamente. Foi determinado que no momento do preenchimento dos questionários 13 pacientes não realizavam medicação com pilocarpina ou EGSS, 3 realizavam medicação com pilocarpina (Salagen[®], MGI Pharma, EUA), 11 realizavam medicação com EGSS (Xeros[®], Dentaïd, Barcelona, Espanha) e 3 realizavam ambas as medicações.

N= 30	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	95% IC
Idade (anos)	32,000	75,000	60,500	[56,389:64,611]
FSNE (ml/min.)	0,000	0,097	0,036	[0,234:0,049]
FSME (ml/min.)	0,000	1,659	0,486	[0,329:0,642]
Valor do índice de CPO	5	28	13,100	[10,823:15,378]

Tabela 4 – Caracterização da amostra da distribuição por idade, FSNE, FSME e valor do índice de CPO sob a forma de valor mínimo/máximo, média e \pm 95% IC

OHIP-14	Média (Teste)	95% IC (Teste)	Média (Re-teste)	95% IC (Re-teste)
Questão 1	1,067	[0,651:1,482]	1,167	[0,750:1,584]
Questão 2	0,733	[0,318:1,149]	0,767	[0,343:1,191]
Questão 3	1,500	[0,946:2,052]	1,600	[1,040:2,160]
Questão 4	1,700	[1,189:2,211]	1,600	[1,104:2,096]
Questão 5	1,700	[1,171:2,229]	1,767	[1,270:2,264]
Questão 6	1,600	[1,085:2,115]	1,500	[1,022:1,978]
Questão 7	0,900	[0,351:1,449]	0,833	[0,333:1,334]
Questão 8	0,567	[0,191:0,942]	0,633	[0,248:1,019]
Questão 9	1,133	[0,676:1,591]	1,067	[0,597:1,536]
Questão 10	0,533	[0,098:0,969]	0,500	[0,123:0,877]
Questão 11	0,433	[0,113:0,754]	0,467	[0,161:0,773]
Questão 12	0,767	[0,300:1,234]	0,633	[0,201:1,066]
Questão 13	1,600	[1,104:2,096]	1,533	[1,046:2,021]
Questão 14	0,167	[-0,001:0,340]	0,100	[-0,014:0,214]

Tabela 5 – Médias e \pm 95% IC das pontuações individuais de cada pergunta do questionário OHIP-14

SF-12	Média (Teste)	95% IC (Teste)	Média (Re-teste)	95% IC (Re-teste)
Questão 1	1,867	[1,555:2,179]	1,913	[1,584:2,243]
Questão 2a	1,867	[1,594:2,139]	1,900	[1,617:2,183]
Questão 2b	1,800	[1,484:2,116]	1,833	[1,523:2,145]
Questão 3a	1,367	[1,184:1,550]	1,400	[1,214:1,586]
Questão 3b	1,367	[1,184:1,550]	1,367	[1,184:1,550]
Questão 4a	1,467	[1,277:1,656]	1,467	[1,277:1,656]
Questão 4b	1,533	[1,344:1,723]	1,600	[1,414:1,786]
Questão 5	3,542	[3,001:4,083]	3,542	[2,974:4,110]
Questão 6a	3,667	[2,793:3,873]	3,367	[3,119:4,147]
Questão 6b	3,733	[2,830:3,705]	3,733	[2,818:3,715]
Questão 6c	3,800	[3,251:4,350]	3,800	[3,306:4,294]
Questão 7	3,633	[3,148:4,119]	3,667	[3,214:4,120]

Tabela 6 – Médias e \pm 95% IC das pontuações individuais de cada pergunta do questionário SF-12

Fiabilidade e Consistência Interna dos Questionários

O OHIP-14 obteve valores de ICC entre 0,784 e 0,987, enquanto o SF-12 abrangeu entre 0,603 e 0,956. Para \pm 95% de IC, o OHIP-14 e o SF-12 obtiveram valores de [0,747:0,994] e [0,727:0,979], respetivamente. Como tal, foram obtidos para ambas administrações do OHIP-14 uma fiabilidade de excelente e para o SF-12 uma fiabilidade de boa a excelente. Os resultados da fiabilidade de teste e re-teste são expressos nas tabelas 7 e 8.

Os valores do *Cronbach's alpha* para o teste e re-teste do OHIP-14 foram 0,882 e 0,836, respetivamente. O valor mínimo e o valor máximo do *Cronbach's alpha*, caso removido um dos itens, foram de 0,806 e 0,835 para o OHIP-14 e de 0,807 e 0,844 no re-teste. No caso do SF-12 foram obtidos valores de *Cronbach's alpha* de 0,854 e 0,836 no teste e re-teste, respetivamente. O valor mínimo e o valor máximo na remoção de um dos itens foram 0,829 e 0,855 para o teste e 0,807 e 0,841 para o re-teste. Por conseguinte, ambos os questionários obtiveram uma consistência interna desejável e boa.

OHIP-14	ICC	95% IC	Cronbach's alpha se item removido (Teste)	Cronbach's alpha se item removido (Re-teste)
Questão 1	0,960	[0,956: 0,981]	0,814	0,820
Questão 2	0,987	[0,986: 0,994]	0,833	0,841
Questão 3	0,917	[0,910: 0,960]	0,825	0,832
Questão 4	0,954	[0,951: 0,978]	0,815	0,826
Questão 5	0,929	[0,924: 0,966]	0,813	0,811
Questão 6	0,915	[0,908: 0,959]	0,814	0,807
Questão 7	0,983	[0,982: 0,992]	0,806	0,813
Questão 8	0,968	[0,966: 0,985]	0,820	0,828
Questão 9	0,804	[0,772: 0,902]	0,822	0,822
Questão 10	0,958	[0,955: 0,980]	0,809	0,821
Questão 11	0,786	[0,747: 0,892]	0,834	0,836
Questão 12	0,886	[0,874: 0,944]	0,834	0,836
Questão 13	0,962	[0,959: 0,981]	0,814	0,812
Questão 14	0,784	[0,747: 0,942]	0,835	0,844

Tabela 7 – Valores de ICC para cada pergunta do OHIP-14 com respectivo \pm 95% IC, bem como os valores do *Cronbach's alpha* para teste e re-teste na remoção do respetivo item

SF-12	ICC	95% IC	Cronbach's alpha se item removido (Teste)	Cronbach's alpha se item removido (Re-teste)
Questão 1	0,956	[0,910: 0,979]	0,829	0,820
Questão 2a	0,910	[0,901: 0,977]	0,829	0,841
Questão 2b	0,929	[0,857: 0,966]	0,831	0,832
Questão 3a	0,794	[0,612: 0,896]	0,852	0,826
Questão 3b	0,861	[0,727: 0,964]	0,849	0,811
Questão 4a	0,739	[0,518: 0,867]	0,844	0,807
Questão 4b	0,603	[0,317: 0,789]	0,855	0,813
Questão 5	0,953	[0,903: 0,977]	0,833	0,828
Questão 6a	0,893	[0,752: 0,952]	0,854	0,822
Questão 6b	0,905	[0,810: 0,954]	0,847	0,821
Questão 6c	0,932	[0,862: 0,967]	0,848	0,836
Questão 7	0,905	[0,810: 0,954]	0,837	0,836

Tabela 8 – Valores de ICC para cada pergunta do OHIP-14 com respectivo \pm 95% IC, bem como os valores do *Cronbach's alpha* para teste e re-teste na remoção do respetivo item

Correlações

Foram realizadas correlações de Pearson entre as variáveis FSNE, FSEM, valor do índice de CPO, *score* total do OHIP-14, *score* total do SF-12, *score* do domínio físico do SF-12 e *score* do domínio mental do SF-12. Ambas as administrações dos questionários foram utilizadas para a análise. Nas tabelas 7 e 8 encontram-se os valores de correlação obtidos para teste e re-teste, respetivamente. Foram apresentados os níveis de significância, sendo um resultado considerado estatisticamente significativo para valores de $P < 0,05$.

Os fluxos salivares e o valor do índice de CPO não correlacionaram significativamente com nenhum dos *scores* dos questionários, exceto a componente de dentes cariados do índice de CPO que obteve uma correlação forte, positiva e significativa com o *score* total do OHIP-14 (primeira administração: 0,601 $P=0,000$; segunda administração: 0,594 $P=0,001$). Também ocorreu uma correlação moderada, negativa e significativa entre FSEM e o valor do índice de CPO. Em ambas as

administrações dos questionários foi possível estabelecer uma forte correlação entre o score total do OHIP-14 e os *scores* do SF-12 total e SF-12 mental, com resultados estatisticamente significativos em ambas as situações. A correlação entre o *score* total do OHIP-14 e o *score* do SF-12 físico foi de moderada a forte, também com resultados estatisticamente significativos. Os valores de correlação de Pearson e respectivos níveis de significância, para ambas as administrações dos questionários, são apresentados nas tabelas 9 e 10.

N=30	FSNE	FSEM	Valor de CPO	OHIP-14 Total	SF-12 Total	SF-12 Físico	SF-12 Mental
FSNE	1	0,317 <i>P</i> 0,088	-0,274 <i>P</i> 0,142	-0,219 <i>P</i> 0,244	0,043 <i>P</i> 0,822	0,053 <i>P</i> 0,781	0,023 <i>P</i> 0,903
FSEM	0,317 <i>P</i> 0,088	1	-0,371 <i>P</i> 0,044*	-0,165 <i>P</i> 0,382	0,162 <i>P</i> 0,392	0,242 <i>P</i> 0,197	0,038 <i>P</i> 0,840
Valor de CPO	-0,274 <i>P</i> 0,142	-0,371 <i>P</i> 0,044*	1	-0,029 <i>P</i> 0,881	0,109 <i>P</i> 0,567	0,134 <i>P</i> 0,480	0,060 <i>P</i> 0,751
OHIP-14 Total	-0,219 <i>P</i> 0,244	-0,165 <i>P</i> 0,382	-0,029 <i>P</i> 0,881	1	-0,529 <i>P</i> 0,003*	-0,385 <i>P</i> 0,036*	-0,610 <i>P</i> 0,000*
SF-12 Total	0,043 <i>P</i> 0,822	0,162 <i>P</i> 0,392	0,109 <i>P</i> 0,567	-0,529 <i>P</i> 0,003*	1	0,935 <i>P</i> 0,000*	0,906 <i>P</i> 0,000*
SF-12 Físico	0,053 <i>P</i> 0,781	0,242 <i>P</i> 0,197	0,134 <i>P</i> 0,480	-0,385 <i>P</i> 0,036*	0,935 <i>P</i> 0,000*	1	0,698 <i>P</i> 0,000*
SF-12 Mental	0,023 <i>P</i> 0,903	0,038 <i>P</i> 0,840	0,060 <i>P</i> 0,751	-0,610 <i>P</i> 0,000*	0,906 <i>P</i> 0,000*	0,698 <i>P</i> 0,000*	1

Tabela 9 – Valores de Correlação de Pearson e respectivos níveis de significância para as variáveis FSNE, FSEM, valor do índice de CPO e *scores* da primeira administração dos questionários. * *Resultado estatisticamente significativo*

N=30	FSNE	FSEM	Valor de CPO	OHIP-14 Total	SF-12 Total	SF-12 Físico	SF-12 Mental
FSNE	1	0,317 <i>P</i> 0,088	-0,274 <i>P</i> 0,142	-0,181 <i>P</i> 0,340	-0,051 <i>P</i> 0,789	-0,007 <i>P</i> 0,973	-0,101 <i>P</i> 0,595
FSEM	0,317 <i>P</i> 0,088	1	-0,371 <i>P</i> 0,044*	-0,191 <i>P</i> 0,312	0,188 <i>P</i> 0,320	0,194 <i>P</i> 0,305	0,158 <i>P</i> 0,403
Valor de CPO	-0,274 <i>P</i> 0,142	-0,371 <i>P</i> 0,044*	1	-0,056 <i>P</i> 0,767	0,104 <i>P</i> 0,584	0,121 <i>P</i> 0,523	0,070 <i>P</i> 0,713
OHIP-14 Total	-0,181 <i>P</i> 0,340	-0,191 <i>P</i> 0,312	-0,056 <i>P</i> 0,767	1	-0,591 <i>P</i> 0,001*	-0,515 <i>P</i> 0,004*	-0,618 <i>P</i> 0,000*
SF-12 Total	-0,051 <i>P</i> 0,789	0,188 <i>P</i> 0,320	0,104 <i>P</i> 0,584	-0,591 <i>P</i> 0,001*	1	0,959 <i>P</i> 0,000*	0,934 <i>P</i> 0,000*
SF-12 Físico	-0,007 <i>P</i> 0,973	0,194 <i>P</i> 0,305	0,121 <i>P</i> 0,523	-0,515 <i>P</i> 0,004*	0,944 <i>P</i> 0,000*	1	0,573 <i>P</i> 0,001*
SF-12 Mental	-0,101 <i>P</i> 0,595	0,158 <i>P</i> 0,403	0,070 <i>P</i> 0,713	-0,618 <i>P</i> 0,000*	0,811 <i>P</i> 0,000*	0,794 <i>P</i> 0,000*	1

Tabela 10 – Valores de Correlação de Pearson e respectivos níveis de significância para as variáveis FSNE, FSEM, valor do índice de CPO e *scores* da segunda administração dos questionários. * *Resultado estatisticamente significativo*

Discussão

Nos últimos anos, a medição da qualidade de vida tem conquistado importância clínica e investigacional. A avaliação do impacto na qualidade de vida é fundamental numa análise de saúde face aos efeitos de uma patologia ou tratamento. A SS é uma doença sistémica com grande foco semiológico a nível oral, em especial numa situação de SSP. Como tal, numa avaliação da qualidade de vida revela-se pertinente analisar a componente oral e sistémica (Lopez-Jornet and Camacho-Alonso 2008, Stewart *et al.* 2008, Enger *et al.* 2011, Seror *et al.* 2011).

O estudo realizado nesta dissertação possuiu como objetivo estabelecer uma associação entre a QVO e a QVS numa amostra da população portuguesa com SSP. Tratando-se de um estudo piloto são aceitáveis a simplicidade do desenho do estudo e da metodologia, bem como do tamanho reduzido da amostra. A escolha por pacientes com SSP baseia-se no facto de estes pacientes apresentarem, geralmente, uma sintomatologia oral mais acentuada do que pacientes com SSS (Lopez-Jornet and Camacho-Alonso 2008).

A amostra é composta por trinta indivíduos do género feminino, com média de idades de 60,500 anos 95% IC [56,389:64,611]. De acordo com a revisão bibliográfica realizada, consiste numa amostra que reflete as características de uma população com SSP. A todos os pacientes foram confirmados os diagnósticos de SSP, por dois médicos especialistas, com base nos critérios de classificação do *American-European Consensus Group* (Vitali *et al.* 2002), e os fluxos salivares e valores de índice de CPO foram recolhidos, previamente pelo nosso grupo de investigação.

Os valores de FSNE comprovam que todos os pacientes se apresentaram como hipossialicos, pois, segundo Navazesh e colaboradores (2008), um indivíduo é considerado em situação de hipossialia com um FSNE < 0,1 ml/min.. Por outro lado, embora a média de FSEM seja de 0,486 ml/min., como os critérios definidos permitem considerar pacientes com uma capacidade residual secretória à estimulação, nem todos os pacientes possuíam valores de FSEM diminuído que, segundo os mesmos autores, é estabelecido por um FSEM ≤ 0,7 ml/min. (Navazesh *et al.* 2008). Isto pode estar associado a uma menor disfunção mastigatória e a uma melhor alimentação (Young *et al.* 2001, Jorkjend *et al.* 2004). Como tal, é pertinente inferir que este factor pode influenciar a avaliação da QVO, tendo em consideração que os instrumentos de

medição, como o OHIP-14, contemplam questões referentes a alterações alimentares ou dificuldades na mastigação.

Os valores do índice de CPO apresentaram-se aumentados, de acordo com estudo anterior em populações com SSP (Bookman *et al.* 2011), com maior predomínio de dentes perdidos – média de 5,467 dentes 95% IC [3,288;7,646]. Segundo a Organização Mundial de Saúde, numa população mais idosa, o índice de CPO pode não ser fiável, pois existe maior probabilidade dos dentes serem perdidos por outras razões além de cárie dentária. Como tal, encontra-se definido que acima dos 30 anos de idade todas as perdas dentárias devem ser contabilizadas como dentes perdidos, qualquer seja a causa (Hiremath 2011). Devido à média de idades elevada da amostra (60,500 anos; 95% IC de 56,389 a 64,611), o índice de CPO poderá não ser totalmente fiável, mesmo considerando que os terceiros molares não foram contabilizados. No entanto, tal facto não implica que não possa existir uma relação entre valores do índice de CPO e alterações na qualidade de vida.

Na medição da qualidade de vida foram utilizados dois instrumentos, o OHIP-14 e o SF-12. Estes questionários são versões reduzidas dos originais, visando a maior facilidade de preenchimento por parte dos pacientes. Neste estudo todos os trinta pacientes responderam a todas as questões dos questionários, em ambas as administrações. Devido ao facto dos pacientes pertencerem a uma instituição de saúde que abrange uma vasta área do país (IPR) foi decidido realizar o preenchimento dos questionários por telefone. O preenchimento por este meio não possui a mesma fidelidade que um preenchimento presencial, no entanto foi algo necessário de maneira a melhorar a colaboração dos pacientes. O intervalo de tempo entre teste e re-teste foi de uma semana, de maneira a que todos os pacientes possuíssem o mesmo intervalo. É pertinente questionar se um intervalo de tempo de uma semana será suficiente para que os pacientes não realizem o re-teste influenciados. Segundo Marx e colaboradores (Marx *et al.* 2003), não existe diferença significativa na fiabilidade de questionários ao utilizar um intervalo de tempo de dois dias ou de duas semanas entre teste e re-teste. Assim sendo, a fiabilidade do teste e do re-teste foi medida de maneira a determinar se os questionários possuíam estabilidade temporal. Os resultados obtidos atribuem uma fiabilidade de excelente no OHIP-14 e uma fiabilidade de boa a excelente no SF-12, segundo a classificação de Fleiss (Fleiss 1986).

Ao aglomerar os *scores* totais do teste e re-teste temos que a média do *score* total do OHIP-14 é de 14,283 95% IC [10,769:17,798], num total de 56. Por sua vez, o SF-12 obtêm um *score* total com média de 369,667 95% IC [297,911:440,423], num total de 775. Estes dados mostram que, em ambos os questionários, a média não atinge metade do *score* total. Porém, o aumento do *score* representa uma medição de qualidade de vida diferente em cada questionário. Enquanto um maior *score* total do OHIP-14 representa uma pior qualidade de vida, um maior *score* total do SF-12 representa uma melhor qualidade de vida.

Os questionários também foram analisados, estatisticamente, quanto à sua consistência interna. Isto permite saber se todos os itens de um questionário medem o mesmo e, por conseguinte, se estão todos correlacionados entre si. Para tal análise foi utilizado o coeficiente *Cronbach's alpha* que considera valores superiores a 0,80 como desejáveis, demonstrando a boa consistência interna de um questionário (Bland and Altman 1997). Ambos os questionários obtiveram resultados acima de 0,80 nas duas administrações e quando removido algum item não existiram discrepâncias nos valores, demonstrando boa consistência interna e correlação entre todos os itens. Idealmente deveriam ser ainda avaliados o coeficiente de correlação inter-item e o coeficiente de correlação inter-total. Estes coeficientes de correlação avaliam a consistência entre os diferentes itens de uma subescala e a consistência de um item com as diferentes subescalas, respetivamente. A razão da sua utilização é o facto que o *Cronbach's alpha* é afetado pela extensão do questionário, sendo que à medida que a extensão aumenta o valor de *alpha* também aumenta (Streiner 2003). A opção de não calcular os coeficientes de correlação neste estudo baseia-se, por um lado, em que o questionário SF-12 possui subescalas que apenas contemplam um item, sendo impossível realizar uma correlação. Por outro lado, a extensão de ambos os questionários não é suficientemente grande para justificar a necessidade de cálculo dos coeficientes de correlação inter-item e inter-total (Cortina 1993).

Com base nas hipóteses deste estudo, foram analisadas, estatisticamente, eventuais correlações entre as variáveis FSNE, FSEM, valor de CPO, *score* total do OHIP-14, *score* total do SF-12, *score* físico do SF-12 e *score* mental do SF-12. Para tal, foi realizado uma correlação de Pearson entre as referidas variáveis. Os fluxos salivares não correlacionaram, significativamente, com o *score* total do OHIP-14, nem com nenhum dos *scores* do SF-12. Tal não está inteiramente de acordo com estudos

anteriores (Stewart *et al.* 2008). Stewart e colaboradores obtiveram resultados significativos para uma correlação negativa entre os fluxos salivares e o *score* total do OHIP-14. Eventuais justificações, para tal evento não ocorrer neste estudo, podem ser o facto que nem todos os pacientes possuem um FSEM diminuído – inferior a 0,7 ml/min. (Navazesh *et al.* 2008) – e, como já referido, pode influenciar as respostas a um questionário de QVO como o OHIP-14. Outra justificação é o tamanho reduzido da amostra. Embora não exista uma correlação significativa, pode-se considerar que existe uma tendência para a subida do *score* total do OHIP-14 quando os fluxos salivares diminuem. Também não é possível correlacionar o valor do índice de CPO com nenhum dos *scores* dos questionários, exceto entre a componente de dentes cariados e o *score* total do OHIP-14 (correlação forte, positiva e significativa). Porém, nenhum estudo anterior apresentou dados do índice de CPO por componentes, não sendo possível comparar resultados. Embora seja expectável que em pacientes com SSP o valor do índice de CPO seja maior, não é possível afirmar que isso possa correlacionar com algum tipo de efeito da qualidade de vida. Contudo, os estudos sobre este tema são escassos e a realização de novos estudos com amostras maiores é necessário para a elaboração de conclusões com suporte estatístico. Finalmente, o *score* total do OHIP-14 apresenta uma forte correlação negativa, significativa estatisticamente, com o *score* total do SF-12, bem com os *scores* do domínio físico e do domínio mental do SF-12. Estes resultados estão de acordo com o estudo de Stewart e colaboradores (Stewart *et al.* 2008), com a diferença que foi utilizado por nós o SF-12 e não o SF-36. Embora a amostra seja pequena, a forte correlação obtida reforça a evidência científica que existe uma associação entre a QVS e a QVO em pacientes com SSP. Fora das hipóteses deste estudo, foi obtida uma moderada correlação negativa entre o valor de CPO e o FSEM. Tal pode ser consequência do efeito protector da saliva, como já referido na revisão bibliográfica desta monografia. No entanto, não podendo correlacionar nenhuma destas duas variáveis com os *scores* dos questionários, trata-se de um resultado isolado que não é passível de ser utilizado para resposta a nenhuma das hipóteses.

A todos estes resultados pode ser acrescentado um outro factor relacionado com a medicação que cada paciente realizava. A todos os trinta pacientes foi perguntado se realizavam alguma medicação com pilocarpina ou EGSS. Treze responderam que não realizavam medicação com pilocarpina ou EGSS, três que realizavam medicação com pilocarpina (Salagen[®], MGI Pharma, EUA), onze que aplicavam o EGSS (Xeros[®],

Dentaid, Barcelona, Espanha) e três que realizavam ambas os produtos. Em suma, mais de metade da amostra realizava algum tipo de medicação que pode induzir o aumento da secreção salivar e/ou alívio da sintomatologia oral. A média do *score* total do OHIP-14 ser inferior a metade do total possível ou o facto de não existir correlação entre os fluxos salivares e o *score* total do OHIP-14 podem ser resultados influenciados pelo grande número de pacientes medicados com pilocarpina ou EGSS.

Como estudo piloto, os resultados obtidos apresentam limitações associadas ao tamanho da amostra, não permitindo conclusões com suporte estatístico, mas permitem observar tendências e comportamentos que possibilitarão de futuro determinar o tamanho da amostra e determinar hipóteses mais específicas. Associadas às limitações inerentes a um estudo piloto, devemos considerar a necessidade de ter realizado o preenchimento dos inquéritos por telefone, o qual poderá diminuir em certa instância a fiabilidade do mesmo, mas que por condicionamento socioeconómico dos participantes não permitiria, de outra forma, a realização do mesmo. Conseguir a colaboração dos pacientes para a realização de questionários de forma presencial será um importante passo para conseguir elevar o nível de evidência científica. No entanto, o recrutamento de pacientes com SS e a obtenção da sua colaboração não é simples. Na literatura são escassos os estudos relacionados com SS que obtiveram amostras elevadas. Por fim, uma análise estatística mais extensa também poderá ser necessária.

Em suma, e apesar das limitações deste estudo piloto, existe a indicação que a QVS e a QVO estão associadas em pacientes com SSP. Isto é um importante passo para o incentivo a estudos futuros mais abrangentes, bem como para o reconhecimento da saúde oral no bem-estar do paciente. Instrumentos de medição da qualidade de vida deverão ser mais vezes empregues na área investigacional e na prática clínica, pois permitem avaliar a perspetiva do paciente e qual a severidade que determinada patologia ou tratamento tem na sua qualidade de vida.

Conclusão

Patologias sistémicas, como a SS, necessitam de uma abordagem multidisciplinar devido às diferentes manifestações que estão associadas. Na realização desta monografia foi possível verificar a existência de uma correlação entre o impacto na QVO e QVS em pacientes com SSP. Na utilização de um instrumento de medição de qualidade de vida oral, o OHIP-14, e outro instrumento de medição de qualidade de vida sistémica foram obtidos resultados estatisticamente significativos ($P < 0,05$) para uma forte correlação dos seus *scores* totais. Como tal, é possível concluir que a sintomatologia oral e sistémica produzem uma associação de efeitos que afetam a qualidade de vida dos pacientes.

No entanto, não é possível estabelecer qualquer associação entre os indicadores dos questionários de qualidade de vida utilizados, com os fluxos salivares e índice de CPO. Contudo, estas conclusões são baseadas em resultados deste estudo piloto que, como tal, só permite fornecer indicadores e tendências que deverão ser confirmados com estudos com amostras de superior número. Existe a necessidade de realização de mais estudos para uma maior compreensão do impacto na qualidade de vida de patologias sistémicas como a SS.

Referências Bibliográficas

- Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjogren's syndrome-associated dry eye an evidence-based review. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1242-52.
- Al-Hashimi I. The management of Sjogren's syndrome in dental practice. *Journal of the American Dental Association*. 2001;132(10):1409-17; quiz 60-1.
- Al-Hashimi I. Xerostomia secondary to Sjogren's syndrome in the elderly: recognition and management. *Drugs & aging*. 2005;22(11):887-99.
- Al-Hashimi I. Sjogren's syndrome: diagnosis and management. *Women's health*. 2007;3(1):107-22.
- Belenguer R, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, del Pino J, Sentis J, Aguilo S, et al. Influence of clinical and immunological parameters on the health-related quality of life of patients with primary Sjogren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(3):351-6.
- Bland JM, Altman DG. Cronbach's alpha. *Bmj*. 1997;314(7080):572.
- Bookman AA, Shen H, Cook RJ, Bailey D, McComb RJ, Rutka JA, et al. Whole stimulated salivary flow: correlation with the pathology of inflammation and damage in minor salivary gland biopsy specimens from patients with primary Sjogren's syndrome but not patients with sicca. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(7):2014-20.
- Bullinger M. Assessing health related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and applications in international research. *Restorative neurology and neuroscience*. 2002;20(3-4):93-101.
- Cappelli DP, Mobley CC. Prevention in clinical oral health care. Mosby Elsevier. 2007.
- Cho MA, Ko JY, Kim YK, Kho HS. Salivary flow rate and clinical characteristics of patients with xerostomia according to its aetiology. *Journal of oral rehabilitation*. 2010;37(3):185-93.
- Cohen-Carneiro F, Rebelo MA, Souza-Santos R, Ambrosano GM, Salino AV, Pontes DG. Psychometric properties of the OHIP-14 and prevalence and severity of oral health impacts in a rural riverine population in Amazonas State, Brazil. *Cadernos de saude publica*. 2010;26(6):1122-30.
- Colella G, Cannavale R, Vicidomini A, Itró A. Salivary gland biopsy: a comprehensive review of techniques and related complications. *Rheumatology*. 2010;49(11):2117-21.
- Cortina J. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. *Journal of Applied Psychology*. 1993;78.

da Mata AD, da Silva Marques DN, Freitas FM, de Almeida Rato Amaral JP, Trindade RT, Barcelos FA, et al. Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory. *Oral diseases*. 2012;18(3):293-8.

da Mata AD, da Silva Marques DN, Silveira JM, Marques JR, de Melo Campos Felino ET, Guilherme NF. Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow: a randomized controlled trial. *Oral diseases*. 2009;15(3):220-8.

da Silva Marques DN, da Mata AD, Patto JM, Barcelos FA, de Almeida Rato Amaral JP, de Oliveira MC, et al. Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow in patients with Sjogren's syndrome: a randomized controlled trial. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2011;40(10):785-92.

Delaleu N, Nguyen CQ, Peck AB, Jonsson R. Sjogren's syndrome: studying the disease in mice. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(3):217.

Enger TB, Palm O, Garen T, Sandvik L, Jensen JL. Oral distress in primary Sjogren's syndrome: implications for health-related quality of life. *European journal of oral sciences*. 2011;119(6):474-80.

Ferreira PL. [Development of the Portuguese version of MOS SF-36. Part I. Cultural and linguistic adaptation]. *Acta medica portuguesa*. 2000;13(1-2):55-66.^a

Ferreira PL. [Development of the Portuguese version of MOS SF-36. Part II -- Validation tests]. *Acta medica portuguesa*. 2000;13(3):119-27.^b

Fleiss J. The design and analysis of clinical experiments. Wiley. 1986.

Fox PC, Bowman SJ, Segal B, Vivino FB, Murukutla N, Choueiri K, et al. Oral involvement in primary Sjogren syndrome. *Journal of the American Dental Association*. 2008;139(12):1592-601.

Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Journal of clinical epidemiology*. 1998;51(11):1171-8.

Gomes PD, Juodzbaly G, Fernandes MH, Guobis Z. Diagnostic Approaches to Sjogren's syndrome: a Literature Review and Own Clinical Experience. *Journal of oral & maxillofacial research*. 2012;3(1):e3.

Hiremath S. Textbook of preventive and community dentistry 2^a ed. 2011.

Ice JA, Li H, Adrianto I, Lin PC, Kelly JA, Montgomery CG, et al. Genetics of Sjogren's syndrome in the genome-wide association era. *Journal of autoimmunity*. 2012;39(1-2):57-63.

Jorkjend L, Johansson A, Johansson AK, Bergenholtz A. Resting and stimulated whole salivary flow rates in Sjogren's syndrome patients over time: a diagnostic aid for subsidized dental care? *Acta odontologica Scandinavica*. 2004;62(5):264-8.

Juniper E, Gordon HG, Roman J. How to develop and validate a new health-related quality of life instrument. Spilker B, ed *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trial*. 1996.

Kallenberg CG, Vissink A, Kroese FG, Abdulahad WH, Bootsma H. What have we learned from clinical trials in primary Sjogren's syndrome about pathogenesis? *Arthritis research & therapy*. 2011;13(1):205.

Kamel UF, Maddison P, Whitaker R. Impact of primary Sjogren's syndrome on smell and taste: effect on quality of life. *Rheumatology*. 2009;48(12):1512-4.

Locker D, Slade G. Oral health and the quality of life among older adults: the oral health impact profile. *Journal*. 1993;59(10):830-3, 7-8, 44.

Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F. Quality of life in patients with Sjogren's syndrome and sicca complex. *Journal of oral rehabilitation*. 2008;35(12):875-81.

Margaix-Munoz M, Bagan JV, Poveda R, Jimenez Y, Sarrion G. Sjogren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2009;14(7):E325-30.

Marino R, Schofield M, Wright C, Calache H, Minichiello V. Self-reported and clinically determined oral health status predictors for quality of life in dentate older migrant adults. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2008;36(1):85-94.

Marx RG, Menezes A, Horovitz L, Jones EC, Warren RF. A comparison of two time intervals for test-retest reliability of health status instruments. *Journal of clinical epidemiology*. 2003;56(8):730-5.

McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Medical care*. 1994;32(1):40-66.

McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical care*. 1993;31(3):247-63.

Mehta J, Yokogawa N, Lieberman S. A73: a comparison of serologic profiles of children with sjogren syndrome based on the presence or absence of parotitis. *Arthritis & rheumatology*. 2014;66 Suppl 11:S105.

Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clinical and experimental rheumatology*. 1999;17(5):615-20.

Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;694:72-7.

Navazesh M, Kumar SK, University of Southern California School of D. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *Journal of the American Dental Association*. 2008;139 Suppl:35S-40S.

Oliveira BH, Nadanovsky P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile-short form. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2005;33(4):307-14.

Pigozzo MN, Laganá, D.C., Campos, T.N., Yamada, M.C.M. A importância dos índices em pesquisa clínica odontológica: uma revisão da literatura. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*. 2008;20(3):7.

Pires CP, Ferraz MB, de Abreu MH. Translation into Brazilian Portuguese, cultural adaptation and validation of the oral health impact profile (OHIP-49). *Brazilian oral research*. 2006;20(3):263-8.

Qin B, Wang J, Liang Y, Yang Z, Zhong R. The association between TNF-alpha, IL-10 gene polymorphisms and primary Sjogren's syndrome: a meta-analysis and systemic review. *PloS one*. 2013;8(5):e63401.

Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L, et al. Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013.

Rostron J, Rogers S, Longman L, Kaney S, Field EA. Health-related quality of life in patients with primary Sjogren's syndrome and xerostomia: a comparative study. *Gerodontology*. 2002;19(1):53-9.

Saxena S, Orley J, Group W. Quality of life assessment: The world health organization perspective. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 1997;12 Suppl 3:263s-6s.

Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):968-72.

Shet R, Jain G, Maroli S, Srivastava KJ, Kasina SP, Shwetha G. Association of oral health related quality of life with dental anxiety and depression along with general health among people of Bhopal district, Madhya Pradesh. *Journal of international oral health : JIOH*. 2013;5(6):1-8.

Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis care & research*. 2012;64(4):475-87.

Sjögren H. Zur kenntis der keratoconjunctivitis sicca (keratitis filiformis bei hypofunktion der tränendüser). *Acta Ophthal.* 1933;2:1-151.

Skevington SM, Sartorius N, Amir M. Developing methods for assessing quality of life in different cultural settings. The history of the WHOQOL instruments. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology.* 2004;39(1):1-8.

Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community dentistry and oral epidemiology.* 1997;25(4):284-90.

Slade GD. Measuring Oral Health and Quality of Life: The Oral Health Impact Profile. 1997.

Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community dental health.* 1994;11(1):3-11.

Stewart CM, Berg KM, Cha S, Reeves WH. Salivary dysfunction and quality of life in Sjogren syndrome: a critical oral-systemic connection. *Journal of the American Dental Association.* 2008;139(3):291-9; quiz 358-9.

Streiner DL. Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency. *Journal of personality assessment.* 2003;80(1):99-103.

Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, Wikstrom I, Jacobsson L. Health-related quality of life in primary Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2000;29(1):20-8.

Sutinen S, Lahti S, Nuttall NM, Sanders AE, Steele JG, Allen PF, et al. Effect of a 1-month vs. a 12-month reference period on responses to the 14-item Oral Health Impact Profile. *European journal of oral sciences.* 2007;115(3):246-9.

Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *British journal of rheumatology.* 1998;37(10):1069-76.

Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini MG, et al. Novel aspects of Sjogren's syndrome in 2012. *BMC medicine.* 2013;11:93.

van der Putten GJ, Brand HS, Schols JM, de Baat C. The diagnostic suitability of a xerostomia questionnaire and the association between xerostomia, hyposalivation and medication use in a group of nursing home residents. *Clinical oral investigations.* 2011;15(2):185-92.

Vaz CC, Couto M, Medeiros D, Miranda L, Costa J, Nero P, et al. Undifferentiated connective tissue disease: a seven-center cross-sectional study of 184 patients. *Clinical rheumatology.* 2009;28(8):915-21.

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European

criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(6):554-8.

Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis and rheumatism*. 1993;36(3):340-7.

Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, Dorner T, Gottenberg JE, Mariette X, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: we actually need to definitively resolve the long debate on the issue. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(4):476-8.

68. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care*. 1996;34(3):220-33.

Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*. 1992;30(6):473-83.

WHO. Oral Health Surveys: basic methods 5^a ed. . 2013.

Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsubo Y. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clinical & developmental immunology*. 2012;2012:606195.

Young W, Khan F, Brandt R, Savage N, Razek AA, Huang Q. Syndromes with salivary dysfunction predispose to tooth wear: Case reports of congenital dysfunction of major salivary glands, Prader-Willi, congenital rubella, and Sjogren's syndromes. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2001;92(1):38-48.

Zimmer S, Bergmann N, Gabrun E, Barthel C, Raab W, Ruffer JU. Association between oral health-related and general health-related quality of life in subjects attending dental offices in Germany. *Journal of public health dentistry*. 2010;70(2):167-70.

Anexos

Anexo 1: Oral Health Impact Profile 14

	0 Nunca	1 Raramente	2 Às vezes	3 Repetidamente	4 Sempre
1. Teve problemas em pronunciar alguma palavra?					
2. Sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?					
3. Sentiu dores na sua boca ou nos seus dentes?					
4. Sentiu-se desconfortável ao comer algum alimento?					
5. Sentiu-se preocupado(a)?					
6. Sentiu-se nervoso(a)?					
7. A sua alimentação ficou prejudicada?					
8. Teve que interromper as suas refeições?					
9. Encontrou dificuldade para relaxar?					

	0 Nunca	1 Raramente	2 Às vezes	3 Repetidamente	4 Sempre
10. <i>Sentiu-se envergonhado(a)?</i>					
11. <i>Ficou irritado(a) com as outras pessoas?</i>					
12. <i>Teve dificuldade em realizar as suas tarefas diárias?</i>					
13. <i>Sentiu que a sua vida, em geral, ficou pior?</i>					
14. <i>Ficou totalmente incapacitado para realizar as suas <u>atividades</u>?</i>					

Anexo 2: Short Form Health Survey 12

1 – Em geral, diria que a sua saúde é:

Óptima	Muito boa	<u>Boa</u>	Razoável	Fraca
1	2	3	4	5

2 – As perguntas que se seguem são sobre actividades que executa no seu dia-a-dia.

Será que a sua saúde o/a limita nestas actividades? Se sim, quanto? *(Por favor assinale com um círculo um número em cada linha)*

	Sim, muito limitado/a	Sim, um pouco limitado/a	Não, nada limitado/a
a. Actividades moderadas, tais como deslocar uma mesa ou aspirar a casa	1	2	3
b. Subir vários lanços de escada	1	2	3

3 – Durante as ultimas 4 semanas teve, no seu trabalho ou actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir como consequência do seu estado de saúde físico? *(Por favor, em cada linha, ponha um círculo à volta do número 1 se a resposta for Sim e à volta do número 2 se a resposta for Não)*

	Sim	Não,
a. Fez menos do que queria?	1	2
b. Sentiu-se limitado/a no tipo de trabalho ou em outras actividades	1	2

4 – Durante as últimas 4 semanas, teve com o seu trabalho ou com as suas actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir devido a quaisquer problemas emocionais (tal como sentir-se deprimido/a ou ansioso/a)? (Por favor, em cada linha, ponha um círculo à volta do número 1 se a resposta for Sim e à volta do número 2 se a resposta for Não)

	Sim	Não,
a. Fez menos do que queria?	1	2
b. Não executou o trabalho ou outras actividades tão cuidadosamente como era costume	1	2

5 – Durante as últimas 4 semanas, de que forma e que a dor interferiu com o seu trabalho normal (tanto o trabalho fora de casa como o trabalho doméstico)?

Absolutamente nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Imenso
1	2	3	4	5

6 – As perguntas que se seguem pretendem avaliar a forma como se sentiu e como lhe correram as coisas nas últimas quatro semanas.

Para cada pergunta, coloque por favor um círculo a volta do número que melhor descreve a forma como se sentiu.

Certifique-se que coloca um círculo em cada linha.

	Sempre	A maior parte do tempo	Bastante tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Se sentiu calmo/a e tranquilo/a?	1	2	3	4	5	6
b. Se sentiu com muita energia?	1	2	3	4	5	6
b. Se sentiu triste e em baixo?	1	2	3	4	5	6

7 – Durante as últimas quatro semanas, até que ponto e que a sua saúde física ou problemas emocionais limitaram a sua actividade social (tal como visitar amigos ou familiares próximos)?

Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
1	2	3	4	5

